

THESIS

MUNICH

1963

VERTEILUNG DER HAPTOGLOBINTYPEN
IN SÜDDEUTSCHLAND
IM VERGLEICH MIT ANDEREN
EUROPÄISCHEN POPULATIONEN

Knut Winkler

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DEM INSTITUT FÜR ANTHROPOLOGIE UND HUMANGENETIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. Dr. K. Saller

VERTEILUNG DER HAPTOGLOBINTYPEN
IN SÜDDEUTSCHLAND
IM VERGLEICH MIT ANDEREN
EUROPÄISCHEN POPULATIONEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Knut Winkler
aus Hamburg

München 1963

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. Dr. K. SALLER
Mitberichterstatter:	Professor Dr. B. ROMEIS
Dekan:	Professor Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 18.6.63

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT

INHALTSVERZEICHNIS

Historischer Überblick

Kennzeichnung und Bedeutung der Haptoglobine

- a) Biochemie und Physiologie
- b) Pathologie, Klinik
- c) Forensische Bedeutung

Genetik

- a) Allgemeine genetische Grundlagen
- b) Populationsgenetik

Fragestellung

Methodik

Eigene Ergebnisse und Vergleich mit Ergebnissen anderer Autoren

Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

I. HISTORISCHER ÜBERBLICK

In der Anthropologie hat die Proteinforschung eine weit zurückreichende Tradition. Etwa um das Jahr 1910 übernahm THEODOR MOLLISON die von UHLENHUTH für die artspezifische Differenzierung von Proteinen eingeführte Präzipitinreaktion als Methode der stammesdiagnostischen Forschung.

Den Untersuchungen von MOLLISON lag schon vor ihrem Beginn an die Hypothese zugrunde, dass die Eiweisse in unmittelbarem Zusammenhang mit der genetischen Substanz stehen müssen.

Die moderne Proteinforschung ist gekennzeichnet durch die Entwicklung bestimmter analytischer Verfahren sowie trennscharfer Methoden zur Fraktionierung von Proteingemischen. In erster Linie sind hier die Ultrazentrifuge und die verschiedenen Verfahren der Elektrophorese und Chromatographie zu nennen, sowie die Fortentwicklung verschiedener immunchemischer Verfahren, mit deren Hilfe eine grosse Anzahl von Serumproteinen sehr gut dargestellt werden kann.

Beim Aufbau der Proteine können wir drei Strukturen unterscheiden: Die Primärstruktur, die Sekundärstruktur und die Tertiärstruktur. Diese Struktureigentümlichkeiten der Proteine sind keine Produkte des Zufalls. Sie sind vielmehr streng determiniert durch die genetische Struktur des jeweiligen Organismus, der diese Eiweisskörper synthetisiert.

Es besteht die Vermutung, dass die Spezifität der Proteine durch Strukturunterschiede der genetischen Substanz, d.h. der Desoxyribonucleinsäuren (DNS) bedingt wird.

Man unterscheidet dabei mehrere Formen der Spezifität eines Proteins: Die funktionelle Spezifität kennzeichnet die biologische Funktion im Bauplan des betreffenden Organismus; unter Artspezifität versteht man die Tatsache, dass funktionell gleiche Proteine sich mit verschiedenen Methoden voneinander unterscheiden lassen, je nach der Spezieszugehörigkeit des betreffenden Organismus, von dem das Protein stammt. Daneben gibt es Gruppenspezifitäten einiger Proteine innerhalb einer Art, die sogenannten Polymorphismen. Das sind Verschiedenheiten von Proteinen gleicher funktioneller und Artspezifität.

Polymorphismen im Sinne von Intraspeziesvariabilitäten sind in sehr kurzer Zeit von vielen Serumproteinen bekannt geworden. Bei den Albuminen findet man gelegentlich die sogenannte Doppelalbuminämie, eine genetisch gesteuerte "Verdoppelung" der elektrophoretisch erfassbaren Albuminfraktion (KNEDEL, NENNSTIEL und BRECHT u. a.).

Eine möglicherweise genetisch gesteuerte Variabilität der sogenannten Postalbumine wurde von SMITHIES beschrieben. Vielleicht sind diese Postalbumine identisch mit einem bestimmten Alpha₂-Globulin, der sogenannten gruppenspezifischen Komponente des Gc-Faktors, den HIRSCHFELD nachgewiesen hat. Er vermutet, dass dieser Polymorphismus von zwei allelen autosomalen Genen gesteuert wird.

Während die physiologische Funktion dieses Alpha₂-Globuline noch unbekannt ist, weiss man über ein anderes Serumprotein mit einem interessanten Polymorphismus besser Bescheid: Dieses Serumprotein, das Haptoglobin wurde von JAYLE und POLONOWSKY erstmals 1938 beschrieben. Beim Studium der Peroxydase-Aktivität des Hämoglobins stellten sie fest, dass das Hb. nach Beigabe von Serum eine höhere Peroxydase-Aktivität zeigte. Die darauf folgenden Untersuchungen, die Ursache dieses Phänomens zu ergründen, ergaben:

1. Die Identifizierung eines Serumproteins, das einen Einfluss auf die Peroxydase-Aktivität hat,
2. dass dieses Serumprotein mit Hämoglobin einen sehr stabilen Komplex bildet. Aufgrund dieser Eigenschaft, Hb. zu binden, wurde dieses Serumprotein Haptoglobin genannt.

II. KENNZEICHNUNG UND BEDEUTUNG DER HAPTOGLOBINE

a) Biochemie und Physiologie

Das Haptoglobin ist ein Serumprotein, das die Eigenschaft besitzt, mit Hämoglobin einen Komplex zu bilden. Es ist ein Alpha-Globulin und macht im Normalfall etwa 20% der Alpha-Globine aus.

Die chemische Analyse des Haptoglobins brachte folgendes Ergebnis:

Proteingehalt	83,0 %
Glucosamin	5,7 %
Galaktose und	
Mannose	11,3 %
Cholesterin	0,0 %

Anorganische Bestandteile:

N	12,9 %
C	45,9 %
H	7,2 %
O	32,2 %
S	1,7 %.

Nach diesen Ergebnissen lässt sich das Haptoglobin entsprechend der MEYER-SCHEN Definition mit einem Hexosamingehalt von mehr als 4 % in die Klasse der Mucoide einordnen. Das Mucoprotein des Serums unterscheidet sich allerdings vom Haptoglobin in der Wanderungsgeschwindigkeit. Ersteres ist in der Alpha₁-Fraktion, letzteres in der Alpha₂-Fraktion zu finden.

Im Jahre 1947 konnten JAYLE und GILLARD zwei verschiedene Haptoglobintypen erkennen, die durch ihre Löslichkeit in Ammoniumsulfat zu differenzieren waren. In 3/4 der untersuchten Sera wurde das Hp mit den Globulinen (Typ I, später nach SMITHIES Hp 2-2) ausgefällt. In 1/4 der Fälle war es in Ammoniumsulfat löslich (Typ II, später Typ Hp 1-1).

Bei Untersuchungen, die von JAYLE und BOUSSIER durchgeführt wurden, ergab sich für Hp II ein Molekulargewicht von 85000 und ein Kohlehydratgehalt von 21 %; ausserdem wurde festgestellt, dass es in Perchlorsäure löslich ist.

Beim Typus Hp I wurde ein Molekulargewicht von 160000 festgestellt, dabei eine ähnliche Konstitution wie Typ Hp II.

SMITHIES konnte später mit Hilfe der Stärkegelelektrophorese, einer speziellen biochemischen Methode, zeigen, dass es mindestens drei verschiedene Haptoglobintypen gibt, die sich nach ihrer Molekülgrösse und ihrer elektrophoretischen Mobilität unterscheiden; man hat diese drei Typen wie folgt bezeichnet:

Hp 1-1

Hp 2-2

Hp 2-1.

Diesen Versuch führte SMITHIES im Jahre 1955 durch. Er verwendete bei der Elektrophorese erstmalig partiell hydrolysierte Kartoffelstärke als Trägermedium.

Etwas später erkannte JAYLE, dass es sich bei den zwei Haptoglobinvarianten um eine nicht polymerisierte Form des Typus Hp II und um eine als Polymer aufzufassende Form des Typus Hp I handelt.

Damit es in Fragen der Nomenklatur keine Unklarheiten gibt, bringe ich hier eine Gegenüberstellung der alten mit der neuen Nomenklatur, ähnlich wie bei GALATIUS-JENSEN:

Alte Bezeichnung	Neue Bezeichnung
Hp I	Hp 2-2
Hp II a	Hp 1-1
Hp II b	Hp 2-1.

Diese neue Bezeichnung wird heute weitgehend benutzt. Zur chemischen Bindung des Hb-Hp-Komplexes sei kurz erwähnt:

Die verschiedenen Arten des Hb werden alle in gleicher Weise gebunden. Vor und nach Zugabe des Hp wurden keine Veränderungen der Absorptionslinien im Spektrum festgestellt. Die Affinität des Hp war zu menschlichem wie zu animalelem Hb gleich.

S-Brücken und SH-Radikale des Hb sind nach den bisherigen Untersuchungen für die Bindung ohne Bedeutung.

VAN ROYEN nimmt an, dass eine Reaktion zwischen den Aminogruppen des Hb und den Carboxylgruppen des Haptoglobins stattfindet. Die Kohlehydrate haben auf die Komplexbildung keinen Einfluss, während Glukosamin in einer

Konzentration von 0,1 M/ml die Reaktion zu ca. 15 % verhindert.

Der Komplex Hb-Hp ist sehr stabil. Er wird innerhalb eines pH von 4,4-10 gebildet. Unterhalb von pH 4,4 erfolgt irreversible Zerstörung des Komplexes (LAURELL). Die Affinität zwischen Hb und Hp ist sehr stark. Unter physiologischen Bedingungen ist der Komplex praktisch undissoziiert. Nach NYMAN und auch nach LAURELL erscheint es jedoch möglich, dass der Komplex sowohl mit Glycin als auch mit Heparin gespalten werden kann.

Die Hämoglobinbindungsfähigkeit des Hp wird dazu benutzt, die Haptoglobinkonzentration des Serums quantitativ zu bestimmen (JAYLE, NYMAN). Haptoglobin vom Typus 1-1 kann durchschnittlich mehr Hämoglobin binden als das Haptoglobin vom Typus 2-2.

Die Normalkonzentration des Haptoglobins im Serum hält sich in individuell weiten Grenzen. Werte zwischen 30 und 190 mg/100 ml sind noch als Normalwerte anzusprechen. Der individuelle Normalwert scheint in seiner Höhe genetisch determiniert zu sein. Männer haben durchschnittlich mehr Haptoglobin als Frauen; die Hp-Konzentration im Plasma kann durch Hormongaben beeinflusst werden (NYMAN).

b) Pathologie, Klinik

Die Haptoglobine spielen in der Klinik eine noch nicht ganz zu überschauende Rolle. Jedoch zeichnen sich in letzter Zeit für den Kliniker wesentliche Aspekte ab. Allerdings interessiert hier weniger der einzelne Hp-Typ, als vielmehr der quantitative Gehalt des Serums an Haptoglobin und dessen Veränderung bei Krankheiten.

Schon 1939 fand JAYLE, dass die im Serum vorhandene Menge an Haptoglobin nicht konstant ist; er bemerkte einen Anstieg des Haptoglobins bei allen Inflamationsstadien, bei den meisten Patienten mit Krebs und fast immer in Verbindung mit Stress. Er konnte feststellen, dass der Anstieg des Haptoglobins dabei proportional der Schwere der Krankheit war. Des weiteren wurde eine gute Korrelation zwischen der SR der Erythrozyten und der Hp-Konzentration gefunden, insbesondere bei Lungentuberkulose.

Dagegen beschrieb 1944 POLONOWSKY eine Abnahme bzw. ein vollständiges Verschwinden des Haptoglobins im Serum bei Patienten mit hämolytischer Anämie. Gleiche Befunde hatten auch CHEVALLIER und WOLPE in Fällen perniziöser Anämie gefunden; ein sehr niedriger Hp-Index wurde bei einer hämolytischen Gelbsucht festgestellt. Nach einer Splenektomie stieg der Hp-Index auf übernormale Werte. Ebenfalls sehr niedrige Hp-Konzentrationen wurden bei Lebercirrhose, bei lymphatischer Leukämie und im Falle einer Hämophilie während der Resorption eines grossen Hämatoms erhalten. Diese geringe Haptoglobinkonzentration kann möglicherweise als die Folge einer Hämolyse aufgefasst werden.

Eine Ahaptoglobinämie kann bei hämolytischer Anämie auftreten, selbst

dann, wenn die Gelbrucht noch nicht manifest ist. In solchen Fällen kann der Hp-Index recht wertvolle Hinweise liefern. JAYLE und VALLIN und JAYLE und BADIN betonen die Abwesenheit der Haptoglobine bei infektiöser Hepatitis, hämolytischer Anämie und nach einer inneren Hämorrhagie.

SELLARD und MINOT stellen fest, dass das Hervorrufen einer Hämoglobinurie bei Patienten mit hämolytischer Anämie eine nicht so grosse Dosis Hämoglobin benötigt wie bei gesunden Menschen.

LCHTY, HAVILL und WHIPPLE verzeichneten einer Erniedrigung der Nierenschwelle bei wiederholter intravenöser Injektion von Hämoglobin. LAURELL und NYMANN konnten für diese Erscheinungen eine Erklärung abgeben. Sie stellten bei Versuchen mit intravenöser Applikation von Hämoglobin beim Menschen fest, dass eine Hämoglobinurie solange nicht auftreten kann, wie die intravenös bzw. intravasculär verabreichte Hämoglobinnmenge die Bindungskapazität des Haptoglobins nicht überschreitet. Veränderungen, die von anderen Autoren in der sogenannten Nierenschwelle des Hämoglobins bei intravenöser Injektion von Hämoglobin festgestellt wurden, können unter anderem durch die Haptoglobinkonzentration erklärt werden. Falls der Haptoglobinspiegel gering ist, ist die Nierenschwelle ebenfalls niedrig und umgekehrt.

Nach NYMANN und LAURELL wird das intravenös applizierte Hämoglobin vom Haptoglobin gebunden. Der Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex wird im Urin nicht ausgeschieden, da er vom Plasma eliminiert wird. Wenn die verabreichte Hämoglobinnmenge zur vollständigen Bindung des Haptoglobins ausreicht, sinkt der Hp-Spiegel auf null. Diese Beobachtungen wurden in neuester Zeit von VANDERVEIKEN, GUERITTE und LAMBERT bestätigt.

NYMANN untersuchte 8 Patienten mit perniziöser Anämie. Bei allen war kein Haptoglobin nachweisbar im Serum. Bei einer Behandlung mit Vitamin B₁₂ wurden bereits nach 3 - 6 Tagen Spuren von Haptoglobin festgestellt, nach 2 - 3 Wochen stieg der Haptoglobingehalt auf normale Werte an.

NYMANN, GYDELL und NOSSLIN fanden bei der Untersuchung von rund 2000 Patienten in 140 Fällen Ahaptoglobinämie. 116 von ihnen hatten Anämie, in 20 Fällen war Lebercirrhose die Diagnose, in 4 Fällen konnte keine Ursache ermittelt werden. Ein Vergleich mit den modernen hämatologischen Untersuchungen (NYMANN, GYDELL und NOSSLIN) ergab:

Die Haptoglobinkonzentration im Serum war proportional der Lebensdauer der Erythrozyten, aber umgekehrt proportional der Menge des Gallenfarbstoffes im Stuhl, des CO-Gehaltes im Blut und der Anzahl der Reticulozyten.

JANDEL und GREENBERG u. a. konnten feststellen, dass eine verminderte Lebensdauer der Erys bei Patienten mit Lebercirrhose auftritt. Dies steht im Einklang mit der Erkenntnis, dass die niedrige Hp-Konzentration bei Lebercirrhosen teilweise durch die zunehmende Hämolyse bedingt sei.

ALLISON und REES beschrieben nach Ahaptoglobinämie bei Patienten mit paroxysmaler nokturnaler Hämoglobinurie. Im Falle einer Marschhämoglobinurie

fanden sie die Hp-Konzentration um die Hälfte verringert.

Inwieweit die Hp-Gruppen bei Transfusionsstörungen eine Rolle spielen, ist noch nicht untersucht bzw. nicht veröffentlicht worden, so dass man hier keine Vermutungen anstellen kann.

c) Forensische Bedeutung

Mit der zunehmenden Aufklärung der Haptoglobine stieg auch ihre Bedeutung für Anthropologie zum Ausschluss strittiger Vaterschaft.

Diese forensische Brauchbarkeit beruht auf der Tatsache, dass der Polymorphismus der Hp genetisch gesteuert ist durch ein Paar autosomaler Allele (SMITHIES und F. WALKER). In forensischen Verfahren wurden Serumhaptoglobine erstmals 1956 in Kopenhagen von GALATIUS-JENSEN herangezogen.

Eine offizielle Stellungnahme zur Brauchbarkeit der Serumproteine im Vaterschaftsprozess liegt vom Dänischen Medico Legal Council vom Dezember 1957 vor. Hiernach kommt dem Haptoglobinausschluss etwa derselbe Beweiswert wie dem Ausschluss mit dem Rhesus-System, dem P/p-System und dem Kell-System zu.

Vom Bayerischen Staatsministerium der Justiz liegt eine Verfügung vom 21.3.1961 vor: "Aufgrund des vorliegenden Beobachtungsgutes vieler tausend Fälle kann der Erbgang der Haptoglobine als genügend gesichert gelten. Die Ausschlussmöglichkeit in der Erkennung eines Nichtvaters erhöhen sich durch Einbeziehung der Haptoglobine um etwa 18 %. Von der Haptoglobinbestimmung kann daher heute in Paternitätsprozessen nicht mehr abgesehen werden".

Gemäss einer Anfrage des Landesgerichts Stuttgart vom 18.5.1961 hat sich das Bundesgesundheitsamt (PETTENKOFER) darüber geäußert, ob die Haptoglobinbestimmung ein wissenschaftlich gesichertes Verfahren zum Beweis eines Vaterschaftsausschlusses und ein anerkanntes Beweismittel darstellt. Dabei hat das Robert-Koch-Institut des Bundesgesundheitsamtes eine Umfrage bei zahlreichen Sachverständigen über ihre Erfahrungen und ihre Ergebnisse bei der Bestimmung der Haptoglobintypen vorgenommen. Dabei konnte auch das Ergebnis der Untersuchungen von BAITSCH, SCHWARZFISCHER und ZIEGELMAYER an dem Material des Münchener Instituts mit verwendet werden.

Unter Vermeidung von Doppelzählungen liessen sich bisher 5717 kritische Mutter-Kindpaare ermitteln. Dabei wurde keine Ausnahme von der Erbregel beobachtet. Es liegt also bei den Haptoglobintypen ein Sicherheitsgrad von mindestens 1 : 5717 vor.

Die Umfrage hat noch ein weiteres Ergebnis gebracht: Zur Zeit verfügen die Sachverständigen für gerichtliche Blutgruppenuntersuchungen über sehr unterschiedlich grosse Erfahrungen auf dem Gebiet der Haptoglobinbestimmung. Solange diese Tatsache noch besteht und die Haptoglobinbestimmung noch nicht allgemein eingeführt ist, sollte bei jedem Ausschluss einer Vaterschaft aufgrund einer Vererbungsmöglichkeit bezüglich der Haptoglobine ein Zweitgutachten von einem wei-

teren Sachverständigen eingeholt werden. Kommt dieser zu den gleichen eindeutigen Befunden, so ist einem Ausschluss der Vaterschaft aufgrund der Haptoglobintypen bereits jetzt eine absolute, jeden Gegenbeweis ausschliessende Beweiskraft zuzumessen.

III. GENETIK

a) Allgemeine genetische Grundlagen

Nach einer Hypothese von SMITHIES und WALKER wird der Unterschied zwischen den drei Haptoglobintypen durch die zwei autosomalen Allele Hp^1 und Hp^2 bewirkt, die nach ihrer jeweiligen Kombination die entsprechenden Muster, als Phänotypen, bewirken:

Der homozygote Genotyp Hp^1/Hp^1 bedingt den Phänotypus Hp 1-1; der Genotypus Hp^2/Hp^2 bedingt den Phänotypus Hp 2-2; der heterozygote Genotypus Hp^2/Hp^1 bedingt den Phänotypus Hp 2-1.

Dieser Phänotypus Hp 2-1 ist eindeutig unterscheidbar von den beiden homozygoten Phänotypen. Es handelt sich somit hier um einen ähnlichen Erbgang, wie wir ihn bei den M/N-Faktoren kennen. Nach dem Modell des einfachen Erbganges bei Erkennbarkeit aller drei Phänotypen besteht also zwischen den drei Phänotypen

Hp 1-1,

Hp 2-1

und Hp 2-2

und den drei Genotypen

Hp^1/Hp^1

Hp^2/Hp^1

und Hp^2/Hp^2

ein eindeutiger Zusammenhang.

Er wird durch folgendes Schema wiedergegeben:

Phänotypen:

Genotypen:

Hp 1-1	Hp^1/Hp^1
Hp 2-1	Hp^2/Hp^1
Hp 2-2	Hp^2/Hp^2

Dieser Vererbungstheorie entsprechend sind zwei klare Ausschlussmöglichkeiten vorhanden, auf die die oben erwähnte forensische Bedeutung der Haptoglobine beruht:

1. Bei entgegengesetzter Reinerbigkeit, wenn also das Kind den Typus Hp 1-1 hat und der Mann den Typus Hp 2-2 oder umgekehrt bei dem Kind der Typus Hp 2-2 und bei dem Mann der Typus Hp 1-1 vorhanden ist.
2. Wenn ein Merkmal bei dem Kind nachweisbar ist, das bei der Mutter und bei

dem als Vater bezeichneten Mann nicht vorhanden ist: z.B. dann, wenn bei dem Kind der Typus Hp 2-1 vorliegt, bei der Mutter und dem als Vater angegebenen Mann dagegen der Typus Hp 2-2; ferner gilt dies, wenn Mutter und der als Vater angegebene Mann den Typus Hp 1-1 besitzen, das Kind jedoch dem Typus Hp 2-1 angehört.

Zur Prüfung dieser Hypothese wurden und werden noch umfangreiche Familienuntersuchungen durchgeführt, die diese Hypothese bestätigten. Bisher gefundene Ausnahmen sprechen nicht ohne weiteres gegen die angenommene Vererbungshypothese, sondern für Unehelichkeit der ausgeschlossenen Kinder, zumal häufig gleichzeitig auch in anderen serologischen Systemen ein Ausschluss vorliegt.

Es ergab sich nun die Frage, ob es ausser diesen im obenstehenden Modell enthaltenen Phänotypen noch weitere Phänotypen gibt, so dass das Modell auf der linken Seite erweitert werden muss. Weiter war unklar, ob tatsächlich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Phänotypus und Genotypus besteht.

Genauere Untersuchungen haben zunächst ergeben, dass sich nicht alle Phänotypen in das Modell einordnen lassen. Man hat einige mehr oder minder stark abweichende Varianten gefunden. Bei den zur Beobachtung kommenden Varianten ist die sogenannte Ahaptoglobinämie die relativ häufigste. Unter einer Ahaptoglobinämie versteht man, dass in diesem Serum überhaupt kein Haptoglobin vorhanden ist und daher auch kein Hämoglobin gebunden werden kann (siehe auch Seite 10 Abschnitt b Pathologie und Klinik). So kommen bei Untersuchungen des Blutserums von Neugeborenen Ahaptoglobinämien öfter vor, da die Synthese des Haptoglobins in der Regel erst nach den ersten Wochen nach der Geburt abgeschlossen wird, so dass man im Blut der Neugeborenen und erst recht beim Nabelschnurblut kein Hp nachweisen kann (sogenannte physiologische Ahaptoglobinämie).

Bei Kindern im Alter von ein bis zwei Monaten fand GALATIUS-JENSEN bei 52 % kein Haptoglobin. Bei Kindern im Alter von zwei bis vier Monaten waren noch 13 % ohne Hp. Praktisch machen diese physiologisch oder durch Krankheit bedingten Varianten (siehe Seite 10 Abschnitt b) keine Schwierigkeiten, da ihre Muster entweder gar nicht ausgebildet sind oder ohne Typusänderung gut diagnostizierbar sind. Ich möchte hier ausdrücklich darauf hinweisen, dass es nur Änderungen von den üblichen drei Typen zur Ahaptoglobinämie gibt bzw. umgekehrt.

Als weitere Varianten müssen noch die sogenannten modifizierten Muster erwähnt werden. Hier dürfte wohl dem modifizierten Typus Hp 2-1 Ca nach GALATIUS-JENSEN und dem Typus Hp 2-1 M nach GIBLETT eine genetische Sonderstellung zukommen, ebenso dem Typus Hp 2-1 JOHNSON nach GIBLETT. In der nachstehenden Abbildung sind die üblichen Hp-Typen dargestellt, zusammen mit einigen Modifikationen.

Genotypus

Phänotypus

Hp¹ Hp¹



Hp 1-1



Hp² Hp¹



Hp 2-1



Hp² Hp²



Hp 2-2



Johnson-Typus n. Giblett

Modif. Typus n. G. Jensen
Typus Hp 2-1 Ca

Zum Vergleich Hp 2-2

Hp 2-2 schwach

Ahaptoglobinämie

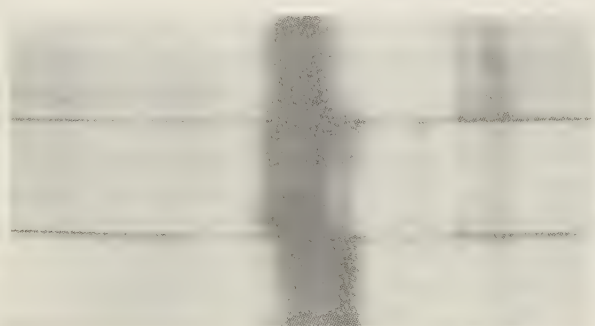


Diagnostizierte Proben:

Hp 2-2

Hp 2-1

Hp 1-1



b) Populationsgenetik

Die Tatsache, dass der Polymorphismus der Haptoglobin-Serumgruppen durch zwei autosomale Allele gesteuert ist, macht dieses System für populationsgenetische Studien brauchbar. Es konnte schon sehr bald gezeigt werden, dass die Häufigkeiten der Allele Hp^1 und Hp^2 bei den verschiedenen Populationen sehr unterschiedlich sind. So zeigten z. B. rund 15 % der Seren aus der europäischen Durchschnittsbevölkerung bei der Zonenelektrophorese im Stärkegel ein Haptoglobinnmuster vom Typus $Hp\ 1-1$, etwa 50 % vom Typ $Hp\ 2-1$, rund 35 % besitzen ein Muster vom Typus $Hp\ 2-2$.

In Europa ist die Genverteilung auffallend einheitlich. Das Allel Hp^1 hat im Mittel eine Häufigkeit von rund 38 %. Dagegen liegt die Häufigkeit dieses Allels in fast allen bisher untersuchten afrikanischen Populationen deutlich höher, nämlich teilweise bis 70 %. Bemerkenswerterweise haben die Buschmänner inmitten der afrikanischen Gruppen eine auffallend geringe Häufigkeit des Allels Hp^1 , unter 30 %. Auch eine Stichprobe von Kongopigymäen weicht deutlich ab mit 40 %.

Eine geringe Häufigkeit des Allels Hp^1 findet sich dagegen bei fast allen asiatischen Populationen. Bei Japanern beträgt sie weniger als 30 %. Bei mehreren Gruppen aus Ceylon (Tamilen, Singhalesen, Wedda) ist das Allel Hp^1 ungewöhnlich selten mit 14 bis 19 %. Mit 20 bis 24 % werden in Westpakistan ebenfalls niedrige Allelenhäufigkeit gefunden, ähnlich wie in Thailand. Auch bei Malaien und Chinesen zeigt sich eine recht geringe Häufigkeit des Allels Hp^1 (23 bis 28 %).

Dagegen setzen sich nach Daten von KIRK und LAI die Protomalaien mit 47 deutlicher ab. Die aus Ozeanien stammenden Populationen sind an den meisten asiatischen Gruppen sehr verschieden: Hier ist das Allel Hp^1 auffallend häufig. Bei den Eingeborenen der Marshallinseln, der Tongainseln und bei Bewohnern des östlichen Hochlandes von Neuguinea (malaischer Archipel) beträgt die Häufigkeit rund 50 %.

Im Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität München wurden über 1500 Seren von Blutspendern von Honolulu auf Hawaii untersucht (BAITSCH, SCHWARZFISCHER), um die Methode für die Populationen des ozeanischen Raumes zu verbessern und zu erweitern. Bekanntlich ist die Bevölkerung von Hawaii eine ausgesprochene Mischbevölkerung mit sehr unterschiedlicher Herkunft. Die Blutspender, die sich als Japaner bezeichnen, haben, wie ihre Landsleute in Japan eine geringe Häufigkeit des Allels Hp^1 von rund 27 %, während die Hawaiianer und auch die Hawaii-Mischlinge mit einer Häufigkeit von rund 60 % krass abweichen. Annähernd genau zwischen den Hawaiianern und den Japanern halten sich mit einer Häufigkeit von rund 44 % des Allels Hp^1 die in Honolulu recht zahlreichen Philipinos.

Bemerkenswert erscheint noch, dass die meisten bisher untersuchten Indianerpopulationen Mittel- und Südamerikas sehr ähnliche Allelenhäufigkeiten haben,

wie die genannten ozeanischen Populationen. Dagegen gleichen sich einige Eskimogruppen aus Alaska den Japanern stark an.

Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob bei den für Oberbayern, Württemberg-Baden und Franken vorliegenden Befunden regionale Unterschiede vorliegen oder ob Homogenität hinsichtlich der Genhäufigkeit gegeben ist. Es sollen mit Hilfe moderner statistischer Methoden die Verteilung der Haptoglobintypen und die Allelenhäufigkeit für Hp^1 für Süddeutschland mit den Ergebnissen anderer europäischer Populationen verglichen werden.

IV. METHODIK

Die bei unseren Versuchen angewandten Methoden zur Darstellung der Haptoglobine dürfte wohl die heute gebräuchlichste sein. Es handelt sich um die Stärkegelelektrophorese. Die Trennung der Serumproteine erfolgt einmal nach der Nettoladung der Proteine. Darüber hinaus hat das Stärkegel einen ausgeprägten Siebeffekt (Ultrafiltrationseffekt), der die Proteinmoleküle nach Grösse und vielleicht auch nach Form trennt. Unter günstigen Bedingungen gelingt so die Auftrennung der Serumproteine in 14 - 18 und mehr Fraktionen.

Technik:

1. Vorbereitung des Serums:

Venenblut wird zentrifugiert und das Serum möglichst rein abgenommen. Dann werden 250 cmm dieses Serums mit etwa 10 - 15 cmm Hb hämolysiert.

2. Gewinnung des Hämoglobins:

Mehrmaliges Waschen des Sediments von gepoultem menschlichem Zitratblut mit Aqua dest. Zur Entfernung des Stromas ansäuern der Lösung mit HCl auf pH 5,8, zentrifugieren, neutralisieren mit NaOH auf pH 7,1, abzentrifugieren des Präzipitats (modifiziert nach Mc QUARRIE und BENIAUS).

3. Stärke:

Vorteilhaft ist die Verwendung der gebrauchsfertig hydrolisierten Stärke, die nach der Vorschrift von SMITHIES hergestellt wird. Vorschriften für das Hydrolisieren gewöhnlicher Kartoffelstärke finden wir bei SMITHIES und GALATIUS-JENSEN. Eigene Versuche mit dem Hydrolisieren mit Kartoffelstärke haben gezeigt,

dass die Vorschrift von GALATIUS-JENSEN zu vereinfachen ist, vor allem durch Abkürzen der Waschvorgänge und Verwenden geringer Mengen Azeton; der Aufwand an Chemikalien kann so verringert werden.

4. Pufferlösungen:

a) Borsäurepuffer für das Gel.

Er wird nach der Vorschrift von SMITHIES hergestellt und muss sich in seiner Zusammensetzung nach den Angaben der Lieferfirma für die einzelnen Chargen der Starchhydrolysed richten. Für LOT 14C:

6,80240 g Borsäure - pro 5 Liter Wasser (Aqua dest.)
1,76 g NaOH pro 5 Liter Wasser (Aqua dest.).

b) Borsäurepuffer für Elektrodenkammern (Brückenpuffer).

Zusammensetzung:

8,8 g NaOH - pro 5 Liter Wasser (Aqua dest.)
68,024 g Borsäure - pro 5 Liter Wasser (Aqua dest.)

Der Brückenpuffer kann mehrmals verwendet werden, bis viermal. Nach jeder Elektrophorese wird bei wiederholter Verwendung des Puffers umgepolt. Die Brückentröge des Elektrophoreseapparates werden mit je 700 ml gefüllt.

Im Borsäure-Puffersystem wandert das freie, durch Haptoglobin nicht gebundene Hämoglobin schneller als der Haptoglobin-Hämoglobin-Komplex des Typus Hp 1-1. Bei stark hämolysierten Seren (viel freies Hb) und bei Seren mit geringer Haptoglobinkonzentration kann die Differentialdiagnose vor allem des Typus Hp 1-1 gegenüber der Ahaptoglobinämie dadurch erschwert werden, dass das freie Hb und der Hp-Hb-Komplex sehr nahe beieinander liegen oder ineinander übergehen. Eine schärfere Trennung des freien Hb vom Hp-Hb-Komplex lässt sich nach GALATIUS-JENSEN durch Erhöhen des Gelpuffer-pH auf 9,5 erreichen, oder durch Anwendung eines Phosphatpuffers (nach LAURELL).

5. Herstellen des Stärkegels

Aufschwimmen der Stärke in Gelpuffer, wobei die Menge je nach der Charge der hydrolysierten Stärke etwas variabel ist. Für LOT 130 der COLAUGH-Stärke z.B. 13,5 g Stärke/100 ml. Gelpuffer. Diese Aufschwemmung muss unter dauerndem Schütteln in einem Erlenmeyer-Kolben über offener Flamme gekocht werden. Die Masse wird zunächst fest, dann muss weitergekocht werden bis der Stärkebrei wieder dünnerflüssig bis glasig wird. Wegnehmen von der Flamme und mit einer Wasserstrahlpumpe, die mit durchbohrtem Gummistopfen auf dem Erlenmeyer-Kolben aufgesetzt wird, Luftblasen absaugen. Die heiße Flüssigkeit wird in einem flachen etwa 1 cm hohem Trog aus Plexiglas bzw. in PVC-Platten

eingefräste Kanäle ausgegossen. (Die Kanäle sind 28 cm lang, 1 cm breit und 0,8 cm tief; ein Trog hat 10 Kanäle.) Die Tröge werden sofort nach dem Ausgießen abgedeckt. Nach etwa 2 Stunden ist das Gel gebrauchsfertig. Wenn das Gel nach der Zubereitung gut abgedeckt und beschwert wird, kann es schon 12 - 24 Stunden vor der Elektrophorese gegossen werden. Für einen Trog mit 10 Kanälen der oben angegebenen Art werden 40,5 gr. Stärke (LOT 130) und 300 ml. Gel-puffer benötigt.

6. Apparative Anordnung

Für unsere umfangreichen Reihenuntersuchungen hat sich am besten der Einsatz des Perographen Frankfurt nach WIELAND und PFLEIDERER bewährt. Die gut wirksame Kühlung dieses Gerätes erlaubt uns mit hoher Spannung zu arbeiten. Aus technischen Gründen stellten wir die Brückentröge auf die Kühlfläche auf, die PVC-Tröge (insgesamt 4 zu je 10 Kanälen) werden paarweise auf die Kanten der Brückentröge aufgesetzt.

Zunächst haben wir bei dieser Anordnung eine Klemmenspannung von 550 Volt für die Dauer von 30 Minuten (Spannungsabfall in Gel 12,5 V/cm, Stromdurchgang 6 mA pro Gelkanal). Dann Reduktion auf 350 V-Klemmenspannung (Spannungsabfall in Gel 9 V/cm, Stromdurchgang 4,5 mA pro Gelkanal). Bei dieser Anordnung dauert die Elektrophorese 3 - 3 1/2 Stunden, jedoch kann man auch höhere Klemmenspannung benutzen und dadurch die Elektrophoresedauer verkürzen.

7. Hämolysieren und Einbringen der Serumproben in das Gel

Die Bestimmung des Haptoglobintypus ist bei hämolysierten Proben leichter als bei unhämolysierten. Es ist zweckmässig, das ganze Haptoglobin mit Hämoglobin abzusättigen. Deshalb gibt man bei Routineuntersuchungen Hämoglobin im Überschuss zu, nach WIEME bis 800 mg Hb/100 ml Serum, um Interpretationsschwierigkeiten wegen der Mobilitätsinterferenz von nichtgebundenem Haptoglobin gegenüber dem Hp-Hb-Komplex auszuschalten. Nach Eintropfen der Hämoglobininlösung in das Serum schütteln, und mindestens 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehen lassen oder 15 Minuten bei 37° inkubieren. Mit diesem künstlich hämolysiertem Serum werden Filter-Kartonblättchen von SCHLEICHER-SCHÜLL 5703 (7 x 9 mm) getränkt. Ein Filterkartonblättchen wird dann mit einer Pinzette in einen Transversalschlitz im Gel eingebracht; der Schlitz wird mit einem Metallspatel vorgestochen. Das Filterkartonblättchen SCHLEICHER-SCHÜLL 5703 saugt eine genügende Menge von Serum auf und bleibt dabei für das Einführen in den Gelschlitz noch steif genug. Bei der Elektrophorese gibt der Filterkarton das Serum leicht und schnell wieder ab.

8. Schneiden und Färben der Gelstreifen

Nach Beendigung der Elektrophorese werden die Gelstreifen horizontal geschnitten und dann gefärbt. Die Gesamtfärbung der Proteine mit Amidoschwarz ist für die Bestimmung des Haptoglobintypus allein nur wenig gebräuchlich gegenüber der einfacheren Benzidinfärbung. Wir gebrauchen unter Ausnutzen der Peroxydaseaktivität zur spezifischen Färbung des Hp-Hb-Komplexes Benzidin oder ähnliche Reagenzien (vergl. vor allem OWEN).

Für das Schneiden des Gels hat sich bei unseren Untersuchungen folgende Technik bewährt: Unter die Gelstreifen werden 4 mm dicke Stäbchen aus PVC untergeschoben und damit die Gelstreifen aus den Kanälen etwas herausgehoben. Dann werden alle Gelstreifen in einem Zug mit einem dünnen Draht durchgeschnitten. Darauf Abheben der oberen Hälfte und Färben der Schnittflächen durch Bepinseln mit Benzidin.

Durchführen der Benzidinfärbung:

Eine Benzidintablette Merck (Benzidin 0,05, Barium peroxydatum 0,20) wird in 10 ml 50 %iger Essigsäure gelöst. Mit dieser Lösung bepinselt man die Schnittfläche des Gelstreifens. In wenigen Sekunden entwickelt sich der grünblau gefärbte Hb-Hp-Komplex. Diese Färbung ist unter Luftabschluss ein bis zwei Tage beständig, an der Luft verblasst sie innerhalb kurzer Zeit. Analog dieser Benzidinfärbung ist die Färbung mit o-Dianisidin nach OWEN.

Färbung mit Amidoschwarz:

Fünf Teile mit Methanol, ein Teil Eisessig, fünf Teile Aqua dest. als Lösungsmittel für Amidoschwarz (2 gr. Amidoschwarz/200 mm. dieser Lösung) und als Entfärber. Einlagen der geschnittenen Gelstreifen in die Färbelösung eine Minute lang, dann mehrere Stunden unter Wechseln des Entfärbers entfärben.

V. EIGENE ERGEBNISSE

1. Materialdarstellung

Das Material umfasst 160 verschiedene Stichproben mit insgesamt 19.667 Fällen. Seiner Herkunft nach gliedert sich das Material wie folgt:

- a) 86 Stichproben mit insgesamt 9.391 Fällen stammen vom südbayerischen Blutspenderdienst in München. Dem Leiter des südbayerischen Blutspenderdienstes, Herrn Dr. RASCH wie dem Leiter der Blutbank in Würzburg, Herrn Dr. GOTTHOFF, sei hier für die Überlassung der Blutproben besonders gedankt. In ihnen sind durchwegs freiwillige Blutspender erfasst. Die Entnahme-Orte entsprechen

hier weitgehend den Wohnorten der Spender; sie streuen über den gesamten Regierungsbezirk Bayern. Die Gesamtstichprobe kann daher als Stichprobe aus dem Regierungsbezirk Oberbayern interpretiert werden.

- b) 20 Stichproben mit insgesamt 3.611 Fällen stammen von der Blutbank in Würzburg. Eine Aufgliederung nach Entnahme-Orten war uns hier nicht durchwegs möglich. Insbesondere können wir hier daher nicht entscheiden, inwieweit es gerechtfertigt ist, dieses Material als Stichprobe aus "Unterfranken" zu interpretieren. Es ist zu vermuten, dass die tatsächlichen Entnahme-Orte vorwiegend aus der Umgebung von Würzburg stammen; in diesem Fall würde die Stichprobe eine systematische Schiefe in Richtung auf die Haptoglobinverteilung aufweisen, die in der Umgebung von Würzburg vorliegt. Dennoch soll weiterhin diese Stichprobe der Kürze wegen als Stichprobe aus "Unterfranken" bezeichnet werden. Auch diese Stichprobe wurde an freiwilligen Blutspendern erhoben.
- c) 54 Stichproben mit insgesamt 6.665 Fällen von der Blutbank in Baden-Baden. Dem Leiter der Blutbank in Baden-Baden, Herrn Dr. HAUSSMANN, sei für die Überlassung der Stichproben gedankt. Auch diese Stichproben stammen von freiwilligen Spendern. Hinsichtlich ihrer Entnahme-Orte kann die Gesamtstichprobe als Stichprobe aus "Württemberg-Baden" angesehen werden. Allerdings streuen die Entnahme-Orte nicht gleichmässig über diesen geographischen Bereich; vielmehr zeigen sich in bestimmten Gebieten Ballungen von Entnahme-Orten, während in anderen Gebieten überhaupt keine Stichproben entnommen worden sind. Auch hier muss daher vermutet werden, dass die Gesamtstichprobe nicht repräsentativ ist für die Verteilung der Haptoglobintypen in dem durch "Württemberg-Baden" charakterisierten geographischen Raum. Dennoch soll auch hier der Kürze wegen für die Gesamtstichprobe die Bezeichnung Stichprobe aus "Württemberg-Baden" beibehalten werden.

Das Gesamtmaterial kann hiernach unter Berücksichtigung der oben gemachten Vorbehalte als Stichprobe aus dem süddeutschen Raum interpretiert werden. Es handelt sich hierbei jedoch nicht um eine reine Zufallsstichprobe; vielmehr liegen hinsichtlich der Entnahme-Orte gewisse regionale Ballungen vor. Inwieweit hierdurch das Ergebnis verfälscht wird, ist schwer abzuschätzen. Um hierüber einen Einblick zu gewinnen, haben wir die Gliederung des Materials nach Entnahme-Orten beibehalten und untersucht, inwieweit statistisch fassbare Unterschiede zwischen den Verteilungen der Haptoglobintypen an den einzelnen Entnahme-Orten vorliegen.

2. Gliederung der Stichproben

Für zahlreiche Entnahme-Orte lagen uns mehrere Stichproben vor. Wir haben diese Stichproben nur dann einzeln aufgeführt, wenn jede mindestens einen

Stichprobenumfang von 100 Probanden umfasste. Stichproben des gleichen Entnahme-Ortes mit kleineren Stichprobenumfängen wurden in der Reihenfolge ihrer Beobachtung solange zusammengefasst, bis die zusammengefasste Stichprobe mindestens den Stichprobenumfang 100 aufwies. Verblieb nach dieser Zusammenfassung noch eine Stichprobe, die mindestens 50 Probanden umfasste, wurde diese Stichprobe ebenfalls noch berücksichtigt.

Weiter haben wir in dem hier vorgelegten Material nicht alle Entnahmeorte berücksichtigt, von denen uns Stichproben vorlagen. Berücksichtigt wurden vielmehr nur diejenigen Entnahmeorte, von denen Stichproben mit einem Stichprobenumfang von mindestens 50 Probanden vorlagen und bei denen ausserdem mindestens 5 Probanden jedes Hp-Phänotyps beobachtet worden waren.

3. Zuordnung der Phänotypen

Entsprechend dem Vorgehen bei BAITSCH und LIEBRICH (1961) haben wir bei den atypischen Elektrophorese-Mustern die "schwachen" Muster in unseren Stichproben berücksichtigt; dagegen wurden Aaptoglobinämien und der Typus 2-1 mod ausgeschieden (s. die Diskussion bei BAITSCH und LIEBRICH 1961 zu diesem Vorgehen).

4. Statistische Analyse des Materials

Die statistische Analyse des Materials haben wir weitgehend nach BAITSCH und LIEBRICH (1961) durchgeführt; lediglich von der expliziten Berechnung des Durchmischungs-Parameters ϵ für jede Einzelstichprobe haben wir abgesehen.

In den Tabellen 1 - 3 sind zusammengestellt

Entnahme-Orte
Stichprobenumfang N
Absolute (beobachtete) Häufigkeiten der drei Phänotypen
Hp 1-1, Hp 2-1, Hp 2-2
Schätzwert p für die Häufigkeit des Allels Hp¹.

Es umfasst dabei die

Tabelle 1: die Stichproben aus "Oberbayern",
Tabelle 2: die Stichproben aus "Franken",
Tabelle 3: die Stichproben aus "Württemberg-Baden".

Innerhalb des Gesamtmaterials von 19.667 Fällen haben wir folgende absolute (und relative) Häufigkeiten der drei Phänotypen beobachtet:

Hp 1-1: 2.799 (14,23%)
Hp 2-1: 9.152 (46,53%)
Hp 2-2: 7.716 (39,23%)

Als Schätzwert für die Häufigkeit des Allels Hp^1 im "süddeutschen Raum" ergibt sich hieraus (einschliesslich des 95 %-Vertrauensintervalles)

$$p = 0,3750 \pm 0,0059.$$

Es war statistisch zu prüfen, ob es gerechtfertigt ist, das Gesamtmaterial tatsächlich als "repräsentativ" für den süddeutschen Raum anzusehen. Unter Berücksichtigung der Gliederung in Teilstichproben nach Entnahme-Orten war daher die folgende Hypothese zu prüfen:

$$\underline{A}: H_{11,1} = H_{11,2} = \dots = H_{11,k} \text{ und } H_{21,1} = H_{21,2} = \dots = H_{21,k}$$

Hierin bedeutet $H_{11,i}$ bzw. $H_{21,i}$ die (reale) Häufigkeit des Phänotypus Hp^{1-1} bzw. Hp^{2-1} an dem Entnahme-Orten der i -ten Stichprobe. Diese Hypothese ist äquivalent mit der Hypothese, dass die (reale) Häufigkeit des Allels Hp^1 und der (reale) Wert des Durchmischungsparameters $\mathcal{E}$ unabhängig von den Entnahmeorten ist (siehe hierzu die ausführliche Darstellung bei BAITSCH und LIEBRICH 1961). Die Durchführung des Tests zur Prüfung der Hypothese A für das Gesamtmaterial ergab:

Allelen-Häufigkeit	$X_2^2 = 191,9025$	$n = 159$	$\text{Prob}(X_2^2 - X_2^2) = 5\%$
Durchmischung	$X_2^2 = 182,8832$	$n = 159$	$\text{Prob}(X_2^2 - X_2^2) = 10\%$
Phänotypenhäufigkeit	$X^2 = 374,7857$	$n = 318$	$\text{Prob}(X^2 - X^2) = 2\%$

Es liegen somit ausreichende statistische Hinweise dafür vor, dass die (reale) Häufigkeit der Phänotypen in den einzelnen Entnahmeorten unterschiedlich ist. Diese Unterschiede dürften gleichermassen auf Unterschiede in der (realen) Häufigkeit des Allels Hp^1 als auch auf Unterschiede in dem (realen) Wert des Durchmischungs-Parameters beruhen. (Legt man für die statistische Prüfung das 5%-Niveau zugrunde, so ist allerdings nur der Unterschied in der Häufigkeit des Allels Hp^1 als statistisch gesichert anzusehen.)

Nach diesem Ergebnis war es interessant, die gleichen statistischen Prüfungen für die drei grossen Teilstichproben aus "Oberbayern", "Unterfranken" und "Württemberg-Baden" durchzuführen. Hierbei ergab sich:

Oberbayern

Allelen-Häufigkeit	$X_2^2 = 87,0937$	$n = 85$	$\text{Prob}(X_2^2 - X_2^2) = 50\%$
Durchmischung	$X_2^2 = 107,6087$	$n = 85$	$\text{Prob}(X_2^2 - X_2^2) = 5\%$
Phänotypen-Häufigkeit	$X^2 = 194,7024$	$n = 170$	$\text{Prob}(X^2 - X^2) = 10\%$

Unterfranken

Allelen-Häufigkeit	$X^2_2 = 16.1974 \quad n = 19 \quad \text{Prob}(X^2_2 - X^2_2) - 70 \%$
Durchmischung	$X^2_2 = 17.8230 \quad n = 19 \quad \text{Prob}(X^2_2 - X^2_2) - 60 \%$
Phänotypen-Häufigkeit	$X^2 = 34.0204 \quad n = 38 \quad \text{Prob}(X^2 - X^2) - 70 \%$

Württemberg - Baden

Allelen-Häufigkeit	$X^2_2 = 112.8554 \quad n = 53 \quad \text{Prob}(X^2_2 - X^2_2) - 0,1 \%$
Durchmischung	$X^2_2 = 50.6189 \quad n = 53 \quad \text{Prob}(X^2_2 - X^2_2) - 60 \%$
Phänotypen-Häufigkeit	$X^2 = 163.4743 \quad n = 106 \quad \text{Prob}(X^2 - X^2) - 0,1 \%$

Hiernach liegen nur innerhalb der Stichprobe aus "Württemberg-Baden" statistisch hoch gesicherte Unterschiede in der Häufigkeit der Phänotypen und in der Häufigkeit des Allels Hp^1 vor; in der Stichprobe aus "Oberbayern" dagegen liegen statistische Hinweise dafür vor, dass zwischen den Entnahmeorten Unterschiede im Durchmischungs-Parameter ξ bestehen. Eine Interpretation dieser Ergebnisse, etwa im Sinne einer kausalen Erklärung, ist kaum möglich. Folgende Hinweise mögen genügen:

- a) Innerhalb der Stichprobe aus "Oberbayern" befinden sich Teilstichproben aus "randständigen" Entnahmeorten. "Randständig" ist dabei so zu verstehen, dass diese Orte an natürlichen ethnologischen bzw. geographischen Grenzen lokalisiert sind. Andererseits entstammen die Stichproben einem sowohl geschichtlich als auch sprachlich eng zusammengehörigen Gebiet. Diese beiden Hinweise könnten erklären, dass zwar zwischen den Allelen-Häufigkeiten kein Unterschied vorliegt, wohl jedoch zwischen den Durchmischungs-Parametern (siehe hierzu auch die Diskussion bei BAITSCH und LIEBRICH 1961).
- b) Für die Stichprobe aus "Franken" ist das Ergebnis verständlich; hier ist die geographische Streuung der Entnahmeorte praktisch wohl unbedeutend (16 der 20 Stichproben entstammen dem Raum um Würzburg).
- c) Innerhalb der Stichprobe aus "Württemberg-Baden" streuen die Entnahmeorte über einen weiten Bereich, der sowohl geographisch als auch geschichtlich starke Verschiedenheiten aufweist. Hierin dürfte einer der Faktoren zu suchen sein, die für starke Inhomogenität zwischen den Allelen-Häufigkeiten der Entnahmeorte in dieser Stichprobe verantwortlich ist.

Von weiteren Interpretationsversuchen soll abgesehen werden; hier kam es lediglich auf die Darstellung des Materials und seiner wesentlichen Struktur an. Abschliessend seien noch die Phänotypen-Häufigkeiten der Stichproben aus "Oberbayern", "Franken" und "Württemberg-Baden" angegeben:

	Hp 1-1	Hp 2-1	Hp 2-2
Oberbayern	14,48 ‰	46,71 ‰	38,80 ‰
Franken	13,32 ‰	47,13 ‰	39,55 ‰
Württemberg-Baden	14,37 ‰	45,96 ‰	39,67 ‰

Vergleiche mit den Ergebnissen anderer Autoren

Europäische Populationen:

Autor		Hp 1-1 ‰	Hp 2-1 ‰	Hp 2-2 ‰	Hp ‰	0-0 Hp ¹ ‰
BAITSCH et. al.	Jugoslawen	490 14,3	45,3	40,4	--	0,369
KOUT	Tschechen	981 14,5	44,8	40,7	--	0,370
KAHLICH-KÖNNER	Österreicher	621 16,1	48,2	35,7	--	0,402
SCHÖLLER	Deutsche (Westfalen)	201 19,9	46,7	34,4	--	0,433
O. SERFAS	Deutsche (Berlin)	2246 14,13	47,4	38,4	--	0,363
BÜTLER et. al.	Schweizer	920 15,2	48,8	36,0	--	0,396
MOULLEC u. FINE	Franzosen	406 15,2	49,75	34,98	--	0,402
ALLISON et. al.	Spanier	107 14,7	45,1	39,3	0,9	0,379
	Engländer	218 10,1	55,5	31,7	2,7	0,406
GALATIUS-JENSEN	Dänen	2046 16,03	36,71	47,26	--	0,397
TARUKOSKI	Schweden	1000 15,3	44,5	40,2	--	0,38
MÄKELÄ et. al.	Finnen	891 14,5	42,1	43,4	--	0,362
FLEISCHER u. LUNDEVALL	Norweger	1000 13,2	46,2	40,6	--	0,363
GLOWATZKI	Griechen	793 12,5	47,5	40,0	--	0,361
WINKLER	Bayern	9391 14,48	46,71	38,80	--	0,3784
	Franken	3611 13,32	47,13	39,55	--	0,3689
	Württemberg-6665 Baden	14,37	45,96	39,67	--	0,3735

Wie sich aus den vorliegenden Ergebnissen ersehen lässt, liegt die Allelenhäufigkeit für Hp¹ bei europäischen Populationen im allgemeinen um 0,383.

Die niedrigsten Werte wurden mit 0,361 bei den Griechen und 0,362 bei den Finnen gefunden, die höchsten für Österreicher und Franzosen mit 0,402 und Westfalen mit 0,433.

Aufgrund der in der vorliegenden Untersuchung errechneten Allelenhäufigkeit für Hp¹ für Süddeutschland von 0,3750 ergibt sich im Vergleich mit anderen deutschen Populationen Berlin 0,363 und Westfalen 0,433, dass die Populationen in Deutschland keine wesentlichen Unterschiede aufweisen.

Im Vergleich mit den europäischen Populationen zeigen sich ebenfalls keine

beachtlichen Abweichungen. Auch zeigt ein Vergleich der Verteilung der Phänotypen in Europa auffallende Gleichheit. So wurden jeweils für Hp 1-1 die niedrigsten Werte und für Hp 2-1 die höchsten Werte gefunden.

Hinsichtlich der Allelenhäufigkeit konnten also sowohl innerhalb Deutschlands wie im Vergleich mit den europäischen Populationen keine wesentlichen Unterschiede gefunden werden. Ebenso war Homogenität hinsichtlich der Genhäufigkeit vorhanden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgabe dieser Arbeit ist es, zu prüfen, ob hinsichtlich der Verteilung der Haptoglobintypen in Süddeutschland Homogenität gegeben ist. Auch soll anhand der Ergebnisse anderer Autoren nachgeprüft werden, ob innerhalb Europas Unterschiede hinsichtlich der Allelenhäufigkeit des Hp^1 auftreten.

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde zuerst eingehend die Entwicklungsgeschichte des Haptoglobins und seinen chemischen und physikalischen Eigenschaften besprochen.

Weiterhin wurde auf die Bedeutung der Haptoglobine sowohl in klinisch-pathologischer als auch gerichtlicher Hinsicht hingewiesen.

Als beste Möglichkeit der Darstellung der einzelnen Haptoglobintypen für populationsgenetische Untersuchungen wird die Stärkegelelektrophorese nach SMITHIES ausführlich beschrieben.

Es wird auf die allgemeinen genetischen Grundlagen des Haptoglobins hingewiesen. Nach vorausgehender Besprechung der Verteilung des Allels Hp^1 in aussereuropäischen Populationen folgt die Darstellung der eigenen Untersuchungsergebnisse. Anhand von 19.667 Untersuchungen aus Oberbayern, Unterfranken und Württemberg-Baden haben sich in jeder der drei Stichproben in der Phänotypenhäufigkeit und in der Allelenhäufigkeit von Hp^1 (0,37 bis 0,38) keine signifikanten Unterschiede ergeben.

Entnahme -Ort	N	Hp 1-1	Hp 2-1	Hp 2-2	p
1 Aichach	218	29	100	89	0,3624
2 Aindling	187	22	83	82	0,3396
3 Altomünster	97	18	50	29	0,4433
4 Amerang	79	16	39	24	0,4494
5 Ampfing	113	17	58	38	0,4071
6 Augsburg	54	10	26	18	0,4259
7 Bad Aibling	85	10	27	48	0,2765
8 Bad Reichenhall	229	28	109	92	0,3603
9 Bad Tölz	67	10	33	24	0,3955
10 Bruckmühl	96	14	43	39	0,3698
11 Buchloe	265	47	123	95	0,4094
12 Burghausen 1	149	21	66	62	0,3624
13 Burghausen 2	101	12	50	39	0,3663
14 Dachau	194	21	86	87	0,3299
15 Degerndorf	135	19	66	50	0,3852
16 Diessen	60	8	25	27	0,3417
17 Donauwörth	100	13	44	43	0,3500
18 Dorfen	83	17	39	27	0,4398
19 Endorf	166	23	82	61	0,3855
20 Erding	132	20	64	48	0,3939
21 Freilassing	121	14	69	38	0,4008
22 Freising 1	99	15	42	42	0,3636
23 Freising 2	157	21	73	63	0,3662
24 Friedberg	80	9	44	27	0,3875
25 Garmisch-Partenk.	116	10	55	51	0,3233
26 Gars	82	14	38	30	0,4024
27 Geisenfeld	81	8	46	27	0,3827
28 Geisenhausen	71	10	32	29	0,3662
29 Geretsried	57	5	33	19	0,3772
30 Glonn	67	13	27	27	0,3955
31 Grassau	91	10	40	41	0,3297
32 Haag	94	21	45	28	0,4628
33 Hausham	63	8	25	30	0,3254
34 Herrsching	163	30	73	60	0,4080
35 Indersdorf	93	15	48	30	0,4194
36 Ingolstadt	131	16	65	50	0,3702
37 Isen	111	14	46	51	0,3333
38 Kaufbeuren	352	48	165	139	0,3707
39 Kiefersfelden	101	17	44	40	0,3861
40 Kochel	71	13	36	22	0,4366

Entnahme -Ort	N	Hp 1 -1	Hp 2 -1	Hp 2 -2	p
41 Kösching	52	8	23	21	0,3750
42 Kolbermoor	62	13	25	24	0,4113
43 Landsberg	101	14	52	35	0,3960
44 Laufen	118	10	68	40	0,3729
45 Miesbach	69	18	29	22	0,4710
46 Mittenwald	67	9	31	27	0,3657
47 Moosburg	79	10	40	29	0,3797
48 Mühlendorf	179	26	85	68	0,3827
49 Murnau	50	4	31	15	0,3900
50 Nandlstadt	70	16	23	31	0,3929
51 Neuburg/Donau	142	19	75	48	0,3979
52 Neumarkt St. Veit	107	13	52	42	0,3645
53 Neuötting	95	9	40	46	0,3052
54 Oberammergau	61	8	28	25	0,3607
55 Feissenberg	118	16	61	41	0,3941
56 Peiting	66	7	36	23	0,3788
57 Penzberg	74	12	35	27	0,3986
58 Pfaffenhofen	135	15	70	50	0,3704
59 Pöttmes	174	26	82	66	0,3851
60 Prien	176	27	75	74	0,3665
61 Raubling	55	11	26	18	0,4364
62 Rosenheim 1	120	16	56	48	0,3667
63 Rosenheim 2	130	19	56	55	0,3615
64 Rott am Inn 1	130	24	57	49	0,4038
65 Rott am Inn 2	101	14	46	41	0,3663
66 Ruhpolding	62	14	27	21	0,4167
67 Schongau	56	7	23	26	0,3304
68 Schrobenhausen	94	12	46	36	0,3723
69 Starnberg	65	10	24	31	0,3385
70 Steingaden	51	8	18	25	0,3333
71 Taufkirchen	116	19	51	46	0,3836
72 Tegernsee	68	11	31	26	0,3897
73 Tittmoning	83	16	34	33	0,3976
74 Töging	79	8	34	37	0,3165
75 Traunstein	163	32	76	55	0,4294
76 Traunreuth	156	23	79	54	0,4006
77 Trostberg	93	12	42	39	0,3548
78 Übersee	98	14	44	40	0,3673
79 Vilsbiburg	148	24	78	46	0,4257
80 Waging	90	14	31	45	0,3278

Entnahme -Ort	N	Hp 1-1	Hp 2-1	Hp 2-2	p
81 Waldkraiburg 1	111	17	54	40	0,3964
82 Waldkraiburg 2	117	14	49	54	0,4487
83 Wartenberg	108	18	40	50	0,3519
84 Weilheim	116	17	54	45	0,3793
85 Wolfratshausen	51	8	20	23	0,3529
86 Wolnzach	124	12	71	41	0,3831
Gesamtmaterial	9391	1360	4387	3644	0,3784

Tabelle 1/3

Entnahme -Ort	N	Hp 1-1	Hp 2-1	Hp 2-2	p
1 Kitzingen	279	28	140	111	0,3513
2 Nürnberg 1	163	21	75	67	0,3589
3 Nürnberg 2	100	11	47	42	0,3450
4 Schweinfurt	155	21	76	58	0,3806
5 Würzburg 1	76	14	42	40	0,3646
6 Würzburg 2	107	19	54	34	0,4299
7 Würzburg 3	157	25	73	59	0,3917
8 Würzburg 4	160	29	69	62	0,3969
9 Würzburg 5	166	27	77	62	0,3946
10 Würzburg 6	205	23	98	84	0,3512
11 Würzburg 7	141	15	74	52	0,3688
12 Würzburg 8	176	15	87	74	0,3324
13 Würzburg 9	130	22	52	56	0,3692
14 Würzburg 10	183	21	95	67	0,3743
15 Würzburg 11	305	42	149	114	0,3820
16 Würzburg 12	103	9	50	44	0,3301
17 Würzburg 13	328	47	139	142	0,3552
18 Würzburg 14	280	39	134	107	0,3786
19 Würzburg 15	114	13	47	54	0,3202
20 Würzburg 16	263	40	124	99	0,3878
Gesamtmaterial	3611	481	1702	1428	0,3689

Bemerkung: Bei den Stichproben Würzburg 1-10 handelt es sich um solche, die von der Blutbank in Würzburg erhoben wurden. Der tatsächliche Entnahme-Ort ist bei diesen Stichproben nicht notwendig mit Würzburg identisch; seine genaue Feststellung war uns leider nicht möglich. Da einige dieser Stichproben sich aus mehreren Teil-Stichproben zusammensetzen, stammen einzelne dieser Stichproben sicher aus mehreren verschiedenen Entnahme-Orten.

Entnahme -Ort	N	Hp 1-1	Hp 2-1	Hp 2-2	p
1 Baden-Baden	99	11	48	40	0,3535
2 Bad Rappenau	126	16	70	40	0,4048
3 Baiersbronn 1	100	12	50	38	0,3700
4 Baiersbronn 2	50	8	21	21	0,3700
5 Blumberg 1	123	10	48	65	0,2764
6 Blumberg 2	106	16	45	45	0,3632
7 Bönigheim	229	26	93	110	0,3166
8 Braumlingen	133	15	64	54	0,3534
9 Bretten	74	10	23	41	0,2905
10 Brühl b. Mannh.	97	11	52	34	0,3914
11 Bühl	96	11	41	44	0,3281
12 Durlach	76	9	32	35	0,3289
13 Ebingen	139	19	67	53	0,3777
14 Ellwangen	145	29	61	55	0,4103
15 Flehingen	147	25	74	48	0,3299
16 Freistett	133	24	52	57	0,3759
17 Friedrichshafen	92	22	33	37	0,4185
18 Geislingen	77	12	36	29	0,3896
19 Hirschlanden	149	23	69	57	0,3859
20 Hockenheim	145	26	78	41	0,4483
21 Hornberg	151	17	87	47	0,4007
22 Hüfingen	151	21	71	59	0,3742
23 Immenstaad	146	20	74	52	0,3904
24 Kehl	167	26	77	64	0,3872
25 Kirlach	146	16	60	70	0,3151
26 Künzelsau	99	19	43	37	0,4091
27 Kuppenheim	94	17	40	37	0,3936
28 Mengen	115	13	51	51	0,3347
29 Mingolsheim	81	6	46	29	0,3580
30 Neuffen	143	27	69	47	0,4300
31 Pfullingen	165	23	69	73	0,3485
32 Ravensburg	208	44	100	64	0,4519
33 Remmingen	106	14	57	35	0,4009
34 Reutlingen	147	28	65	54	0,4116
35 Rheinbischofsheim	75	10	29	36	0,3267
36 Rütesheim	75	10	29	36	0,3267
37 Russheim	115	12	62	41	0,3739
38 Schorndorf	137	19	64	54	0,3723
39 Schwäbisch-Hall	140	16	65	59	0,3464
40 Spöck 1	134	13	75	46	0,3769

Tabelle 3/1

Entnahme -Ort	N	Hp 1-1	Hp 2-1	Hp 2-2	p
41 Spöck 2	144	15	69	60	0,3438
42 Urbach	149	20	79	50	0,3993
43 Velberg	64	8	36	20	0,4063
44 Villingen 1	125	20	55	50	0,3800
45 Villingen 2	143	23	56	64	0,3566
46 Vöhrenbach	100	18	43	39	0,3950
47 Vöhringen	98	13	38	47	0,3265
48 Wasseralfingen	286	41	137	108	0,3829
49 Waiblingen	96	19	41	36	0,4115
50 Weilder Stadt	92	14	44	34	0,3913
51 Weilheim (Baden)	87	13	41	33	0,3851
52 Weiher	154	18	52	84	0,2857
53 Wendlingen	98	11	47	40	0,3520
54 Winnenden	98	19	35	44	0,3724
Gesamtmaterial:	6665	958	3063	2644	0,3735
=====					

Tabelle 3/2

LITERATURNACHWEIS

- ALLISON, A.C., 1958: The genetical and clinical significance of the haptoglobins. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 51, 641 - 645
- ALLISON, A.C., BLUMBERG, B.S., ap REES, W., 1958:
Haptoglobintypes in British, Spanish Basque and
Nigerian African populations. *Nature*, 181, 824.
- ARENDS, T., de RODRIQUEZ, M.L., 1960:
Haptoglobin in monkeys, *Nature*, 185, 325.
- BAITSCH, H., MEIER, G., 1959:
Zur Verteilung der Haptoglobintypen in Bayern.
Blut., 5, 302.
- BAITSCH, H., MEIER, G., SCHOELLER, L., KAHLICH-KOENNER, D.M., 1960:
Frequencies of the haptoglobin serum groups among
blood donors from Austria and Germany.
Nature, 186, 976.
- BAITSCH, H., 1960: Zur Kenntnis der Haptoglobintypen einiger Cercopithecinae. *Anthrop. Anz.*, 24, 63.
- BAITSCH, H., SCHWARZFISCHER, F., ZIEGELMAYER, G., 1961:
Mutter-Kind-Untersuchungen zum forensischen Beweiswert der Haptoglobin-Serumgruppen. *Münch. med. Wschr.*, 33, 1573.
- BAITSCH, H., Die Serumproteine in ihrer Bedeutung für die Anthropologie. 7. Tgg. Dtsch. Ges. für Anthropologie, Tübingen. (Bericht im Druck)
- BAITSCH, H., LIEBRICH, K.G., 1961:
Die Haptoglobintypen. *Blut.*, 1/2, 27/69.
- BAITSCH, H., MEIER, G., PINKERTON, F.J., MERMOD, L.E., RASCH, L., 1961:
Frequencies of the haptoglobin serum groups among
blood donors in Hawaii. *Nature* (im Druck).
- BAITSCH, H., HOCEVAR, M., 1961:
Genfrequenzen der Haptoglobin-Serumgruppen von
Blutspendern aus Jugoslawien. (Unveröffentlicht)
- BAITSCH, H., KOUT, M., 1961:
Genfrequenzen der Haptoglobin-Serumgruppen von
Blutspendern aus der Tschechoslowakei. (Unveröffentlicht)

- BARNICOT, N.A., GARLICK, J.P., SINGER, R., WEINER, J.S., 1959:
Haptoglobin and transferrin variants in Bushman and some other South African peoples. *Nature*, 184, 2042.
- BEARN, A.G., FRANKLIN, E.C. 1959:
Comparative studies on the physical characteristics of the heritable ahaptoglobin groups of human serum. *J. exp. Med.* 109, 55-68.
- BLUMBERG, B.C., ALLISON, A.C., GARRY, B. 1959:
The haptoglobine and hemoglobine of Alaskan eskimos and indians. *Ann. Hum. Genet.*, 23, 349-356.
- BÜTLER, R., METAXAS-BÜHLER, M., ROSIN, S., WANDREY, R. 1959:
Untersuchungen über die Haptoglobingruppen von SMITHIES. *Schweiz. med. Wschr.* 89, 1041-1043.
- BÜTLER, R., ROSIN, S., WALTER, M. 1960:
Untersuchungen über die Haptoglobingruppen nach SMITHIES. *Schweiz. Med. Wschr.*, 90, 347.
- BECKMAN, L. 1959:
Atypical haptoglobin patterns in tumor patients. *Lancet II*, 952-953.
- BRUS, I., LEWIS, S.M. 1959:
The haptoglobin content of serum in haemolytic anaemia. *Brit. J. Haemat.*, 5, 348-355.
- CONNELL, G.E., SMITHIES, O., 1959:
Human haptoglobins: estimation and purification. *Biochem. J.* 72, 115-121.
- FINE, J.M., BATTISTINI, A. 1960:
Etude immunologique des haptoglobins humaines individuelles. *Experientia* 16, 57.
- GALATIUS-JENSEN, F. 1956:
Investigations of the genetic mechanism of the haptoglobins with a view to the medico-legal aspects. *Acta Med. Leg. Soc.* 9, 41-46.
- GALATIUS-JENSEN, F. 1957:
Further investigations of the genetic mechanism of the haptoglobins, *Acta genet. stat. med.*, 7, 549-564.
- GALATIUS-JENSEN, F. 1957:
On haptoglobins in relation to age and disease. *Transactions of the 6 th Congress of the European Society of Haematology, Copenhagen 1957.*

- GIBLETT, E.R., STEINBERG, A.G. 1960:
The inheritance of serum haptoglobin types in American negroes: evidence for a third allele Hp^{2m}. Amer. J. Human genet. 12, 160-169.
- GLOWATZKI, G. 1962: Populationsgenetische Untersuchungen zur Frage der Verteilung der Haptoglobintypen in Griechenland im Vergleich zu anderen europäischen Populationen.
- JAVID, J., FISCHER, D.S., SPAET, T.H., 1959:
Inability of haptoglobin to bind myoglobin. Blood, 14, 683.
- KAHLICH-KOENNER, D.M., WEIPPL, G., 1961:
Abhängigkeit der Haptoglobin-Typenbestimmung von der Haptoglobin-Konzentration. Klin. Wschr. 19, 1/25.
- KIRK, R.L., LAI, L.Y.C., MAHMOOD, S., SINGH, R.B., 1960:
Haptoglobintypes in South-East Asia. Nature, 185, 185.
- KIRK, R.L., LAI, L.Y.C., HOGBEN, D.L., 1960:
The haptoglobin groups of white Australians. Med. J. Austr., 45.
- LAURELL, C.B., NYMAN, M., 1957:
Studies on the serum haptoglobin level in haemoglobin-aemia and its influence on renal excretion of haemoglobin. Blood, 12, 493.
- LAURELL, C.B., 1959: Purification and properties of different haptoglobins. Clin. Chim. Acta, 4, 79.
- LAURELL, C.B., 1959: Determination of the haptoglobin groups. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 11, 18.
- LENZ, W., 1961: Medizinische Genetik, Verlag Gg. Thieme/Stuttgart, 1. Aufl.
- MÄKELÄ, O., ERIKSSON, A.W., LEHTOVAARA, R., 1959:
On the inheritance of the haptoglobin serum groups. Acta genet. stat. med. 9, 149.
- MÄKELÄ, O., RENKONEN, O.V., SOLONEN, E., 1960:
Electrophoretic patterns of haptoglobin in apes. Nature, 185, 852.

- MATSUNAGA, E., MURAI, K., 1960:
Haptoglobin types in Japanese population.
Nature, 186, 320.
- MORETTI, J., BOUSSIER, G., JAYLE, M.F., 1958:
Nouvelle methode de purification des protéines par
électrophorèse dans un gel d'amidon. *Bull. Soc.
Chim. Biol.* 4, 59.
- MOULLEC, J., FINE, J.M., 1959:
Frequencies of the haptoglobin groups in 406 French
blood donors. *Nature*, 184, 196.
- MOULLEC, J., FINE, J.M., LINHARD, J., 1960:
Haptoglobin types in 398 blood donors from Dakar
(Senegal), *Nature*, 187, 517.
- NYMAN, M., 1957:
Haptoglobin in pernicious anaemia.
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 9, 168.
- NYMAN, M., 1958:
Über Haptoglobinbestimmung im Serum, Normal-
konzentration und Verhältnis zu Smithies' Serum-
gruppen. *Clin. Chim. Acta*, 3, 111.
- NYMAN, M., 1959:
Serum Haptoglobin. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*,
11, 39.
- NYMAN, M., 1960:
Haptoglobin, *Nord. Med.* 63, 540.
- POULIK, M.D., 1957:
Starch gel electrophoresis in a discontinuous system of
buffers. *Nature*, 180, 1477.
- POULIK, M.D., SMITHIES, O. 1958:
Comparison and combination of the starch gel and
filter paper electrophoretic methods applied to human
sera: Two-dimensional electrophoresis, *Biochem. J.*,
68, 636.
- SCHULTZE, H.E., HEIDE, K. 1960:
Der neueste Stand der Plasmaproteinforschung. In.
Med. Grundlagenforschung, Hgb. K. Fr. Bauer,
Verlag Gg. Thieme Stuttgart, Bd. 3, 352.
- SERFAS, O., SCHUBERT, A., 1960:
Zur Haptoglobin-Verteilung im Raum Berlin.
Blut., 6, 304

SUTTON, H.E., NEEL, J.V., LIVINGSTONE, F.B., BINSON G., KUNSTADTER, P., TROMBLEY, L.E., 1959:

The frequencies of haptoglobin types in five populations. *Ann. Hum. Genet.*, 23, 175.

STEINBUCH, M., PEJAUDIER, L., 1959:

The behaviour of haptoglobin during routine fractionation. *Nature*, 184, 362.

TARUKOSKI, P.H., 1959: Gene frequencies of haptoglobin types in a Swedish population. *Nord. Med.* 62, 1425.

WEINBERG, W., 1908: Über den Nachweis der Vererbung beim Menschen. *Jahresh. Verein f. vaterl. Naturk. in Württemberg*, 64, 368.

Die Arbeit wurde im Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität München (Direktor Professor Dr. Dr. K. SALLER) durchgeführt.

Für die Überlassung des Untersuchungsmaterials erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. Dr. K. SALLER ergebenst zu danken.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und die jederzeit freundlichst gewährte Hilfe Herrn Prof. Dr. Dr. H. BAITSCH und Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. F. SCHWARZFISCHER. Herrn K. G. LIEBRICH möchte ich für die wertvollen Ratschläge hinsichtlich der statistischen Methoden herzlich danken.

L E B E N S L A U F

Am 21. Juli 1937 wurde ich in Hamburg als zweiter Sohn des praktischen Arztes Robert Winkler und seiner Ehefrau Luise, geborene Renck, geboren. Von Hamburg zogen meine Eltern Ende 1937 nach Bischofsheim/Rhön in Unterfranken.

Dort besuchte ich die Volksschule bis zur 4. Klasse von 1943 - 1947. Von 1947 ab besuchte ich das Realgymnasium in Bad Neustadt/Saale, wo ich 1956 das Reifezeugnis erwarb.

Von 1956 bis heute studierte ich an der Universität München Humanmedizin. 1959 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab. Am 7. Mai 1963 beendete ich mein Studium mit dem Staatsexamen.

